

〈症 例 報 告〉 アレルギー性肉芽腫性血管炎 6 症例の臨床的検討

大阪赤十字病院 内科

竹内 孝男

大阪赤十字病院 健診部

仁木 洋子

大阪赤十字病院 神経内科

加藤 智信

京都大学 神経内科

鹿毛 真人

国立南九州中央病院 院長

櫻美 武彦

Long-Term Follow-up Study on 6 Cases with Allergic Granulomatosis and Angiitis

Takao Takeuchi

Department of Internal Medicine, Osaka Red Cross Hospital

Yoko Niki

Department of Health Care, Osaka Red Cross Hospital

Tomonobu Kato

Department of Neurology, Osaka Red Cross Hospital

Masato Kage

Department of Neurology, Faculty of Medicine, Kyoto University

Takehiko Sakurami

National Minami-kyusyu Central Hospital

ま と め

過去10年間に大阪赤十字病院に入院し1987年の厚生省系統的脈管障害研究班によりアレルギー性肉芽腫性血管炎(以下AGAと略す。)の診断基準^{1),2)}を満たした男性2例,女性4例の6症例における臨床像と予後をまとめ検討した。その結果,気管支喘息の平均発症年齢は56.5歳で40歳から77歳の間で罹患し,発症以来症状の増悪寛解を繰り返している症例が殆どであり,気管支喘息発症直後から7年後(平均2.8年後)に,多発性単神経炎,脳血管障害或いは急性腹症等の血管炎症候群を発症していた。血管炎症候群の主疾患としては,左右非対称の感覚障害を主とする多発性単神経炎が6症例中5例と高頻度に認められた。また治療・予後等からみると,AGAは多発性動脈炎(旧名結節性多発性動脈周囲炎。以下PAと略す。)と比較して一般に重篤とならないとされているが,今回のレトロスペクティブな検討により,症例によっては多発性単神経炎の増悪とか脳血管障害等の致命的な合併症を来すため,PAの治療と同様にプレドニゾロン(以下PSLと略す。)の大量投与或いはメチルPSLのパルス療法とか早期からの免疫抑制剤の投与が時には必要であり,こうした治療が予後を決定する重要な因子となる場合が多いと推察された。

目 的

AGA の歴史は1951年に New York の Mount Sinai 病院の Churg と Strauss によって PA から分離・独立すべき疾患として提唱された³⁾ 事にはじまる。現在、膠原病・血管炎の専門家は AGA と呼び、呼吸器学・アレルギー病の専門家はこの最初の記載者達の名前を冠して Churg-Strauss 症候群と呼ぶ事が多い⁴⁾。本邦でも1987年、厚生省系統的脈管障害研究班により AGA の診断基準^{1),2)} が提唱され、疫学調査が行われてから本疾患の症例報告も増えつつある。診断の trias は気管支喘息、好酸球増加及び全身性血管炎であるが、早期の診断及び早期の治療が行われないと、急激な血管炎症候群によって重篤な状態を呈する症例もかなりある。こうした意味から今後の AGA 患者の診断・治療の参考に供する目的で、今回我々は過去に経験した AGA 6 症例における臨床像と予後をまとめ検討してみた。

対 象・方 法

対象は1985年～94年の10年間に大阪赤十字病院内科或いは神経内科に入院し1987年の長沢らによる厚生省系統的脈管障害研究班による AGA の診断基準¹⁾ を満たした AGA 6 症例で、性別は男性 2 例、女性 4 例、年齢は42歳～86歳、平均59.3歳である。

成 績

表 1 は 6 症例の臨床的概要を示したものである。

気管支喘息の平均発症年齢は56.5歳で、40歳から77歳の間で罹患し、発症以来症状の増悪寛解を繰り返している症例が殆どであった。また気管支喘息発症直後から7年後(平均2.8年後)に、多発性単神経炎、脳血管障害或いは急性腹症等の血管炎症候群を発症している(表2)。血管炎症候群の主疾患としては、左右非対称の感覚障害を主とする多発性単神経炎が6症例中5例と高頻度に認められた。2番目の症例(MH)では多発性単神経炎が増悪し、ほぼ多発性神経炎の形になっている。また症例1(AH)は、正常圧水頭症を合併しており、これが血管炎症候群によるものかどうかは今後検討の余地があると思われる。なお6症例とも明確な腎障害は認めなかった(図1)。

検査所見では、末梢血中好酸球数は1mm³中3317から18590と全例で著明な増加が認められた。赤沈は5例で亢進を示し、リウマトイド因子は5例で陽性で、血清IgEは全例で高値だった。また免疫複合体は4例で上昇がみられた。C-ANCA は1例でしか検出されていないが、正常域だった。4例で腎、皮膚、胃、直腸、筋肉及び口唇等の生検を行ったが、症例によってはステロイド治療後に施行された場合もあり、AGA に特徴的とされる組織への好酸球浸潤、壊死性血管炎、血管外肉芽腫等の所見はいずれも認めなかった(表3)。

治療に関しては、全例でPSLの内服が有効で、2例を除いて1日60mgから開始した。3例でメチルPSLのパルス

表 1 アレルギー性肉芽腫性血管炎 6 症例 (大阪赤十字病院)

No.	症例	性	発症時 年齢	気管支 喘息	好酸球 増多	多発性 単神経炎	白血球 増多	血小板 増多	血清 IgE高値	リウマ トイド因子	赤沈 亢進	生検 部位	合併症	治療	予後
1	AH	M	63	○	○	×	○	○	○	○	○	口唇 皮膚 胃 直腸	正常圧 水頭症 胃ポリープ 胆嚢ポリープ	PSL 60mg/日	生存
2	MH	F	53	○	○	○	○	×	○	○	×	皮膚	脳梗塞	PSL 60mg/日 CY 100mg/日	生存
3	TA	M	60	○	○	○	○	×	○	×	○	腎	—	PSL 60mg/日	生存
4	KT	F	61	○	○	○	○	×	○	○	○	—	胃潰瘍 頸椎骨 軟骨症	PSL 30mg/日	生存
5	OK	F	42	○	○	○	○	×	○	○	○	筋肉 腎	急性腹症 高血圧症	PSL 60mg/日	生存
6	AS	F	77	○	○	○	○	×	○	○	○	—	マイコ プラズマ 肺炎	PSL 20mg/日	生存

表 2 症例

	①	②	③	④	⑤	⑥
	A.H.	M.H.	T.A.	K.T.	O.K.	A.S.
現在の年齢	69	54	68	65	51	86
性別	M	F	M	F	F	F
気管支喘息発症年齢	63	46	53	60	40	77
血管炎症候群						
疾 患	CVD	CVD			急性腹症	
	NPH	急性腹症				
多発性単神経炎	なし	あり	あり	あり	あり	あり
発症年齢	63	53	60	61	42	77

CVD：脳血管障害 NPH：正常圧水頭症

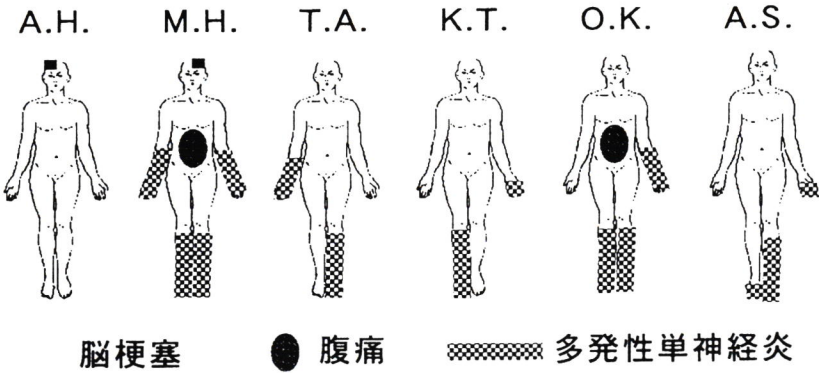


図 1 血管炎症候群

表 3 検査結果

	①	②	③	④	⑤	⑥
	A.H.	M.H.	T.A.	K.T.	O.K.	A.S.
白血球数(/mm ³)	33800	10700	21700	27000	13600	15900
好酸球数(/mm ³)	18590	3317	8463	18360	6800	5291
血沈(mm/h)	112	9	48	40	37	68
血清IgE(U/dl)	1439	5480	1112.6	1753	744.6	991.8
リウマトイド因子	+	+	-	+	+	+
免疫複合体 (U)	3.6	4.3	1以下	1	6.6	19
C-ANCA		10以下				

療法も適宜施行し、効果がみられた。しかし多発性単神経炎が重度の例、脳血管障害を合併している症例では、高度の感覚障害、筋力低下、歩行障害が現在も残存している（表 4）。

ここでステロイド剤の内服およびパルス療法で AGA の諸症状が殆ど軽快した 5 番目の女性症例（OK）と、最も重症化し、シクロホスファミド（以下 CPA と略す。）の併用も試みた 2 番目の 54 歳の女性症例（MH）の治療経過を呈示する。

図 2 の症例は 5 番目の 42 歳の女性例で、40 歳より気管支喘息を来し、その 2 年後より AGA を発症している。AGA

表 4 治療

①A.H. (69M)	PSL60mg/day→tapering
②M.H. (54F)	Pulse therapy→PSL60mg/day→tapering → +CPA100mg/day
③T.A. (68M)	Pulse therapy→PSL60mg/day→tapering
④K.T. (65F)	PSL30mg/day→tapering
⑤O.K. (51F)	PSL60mg/day→tapering
⑥A.S. (86F)	Pulse therapy→PSL20mg/day→tapering

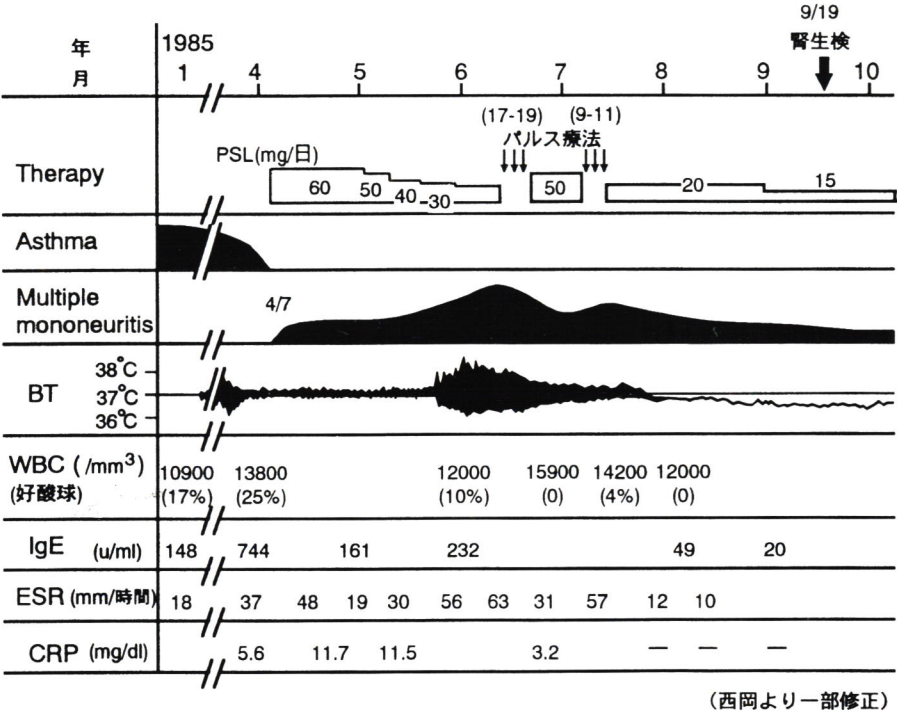


図 2 O.K. 症例の入院経過表

と診断後、PSL の投与を開始、解熱、好酸球の減少、CRP 及び赤沈の改善を認め、徐々に PSL を漸減、しかし再び発熱、CRP 及び赤沈等が増悪し、多発性単神経炎も徐々に悪化、PSL を再び増量し、メチル PSL によるパルス療法も行ったところ全てが改善し、現在 PSL の維持量投与で経過良好である。

図 3 は 2 番目の 54 歳の女性症例 (MH) で、AGA と診断した直後よりメチル PSL 1 日 1 g 3 日間の点滴投与によるパルス療法を施行し、終了後より PSL 1 日 60 mg の投与を開始。パルス療法後解熱、四肢のしびれ感の軽度改善、好酸球の著明な低下、CRP の陰性化、赤沈の改善がみられた。しかし、1 ヶ月経過後再び好酸球の増加、症状の増悪がみられ、ついに左内包の脳梗塞を併発、右上下肢の麻痺を来した。再度パルス療法を施行したが 1 回目ほど効果は認

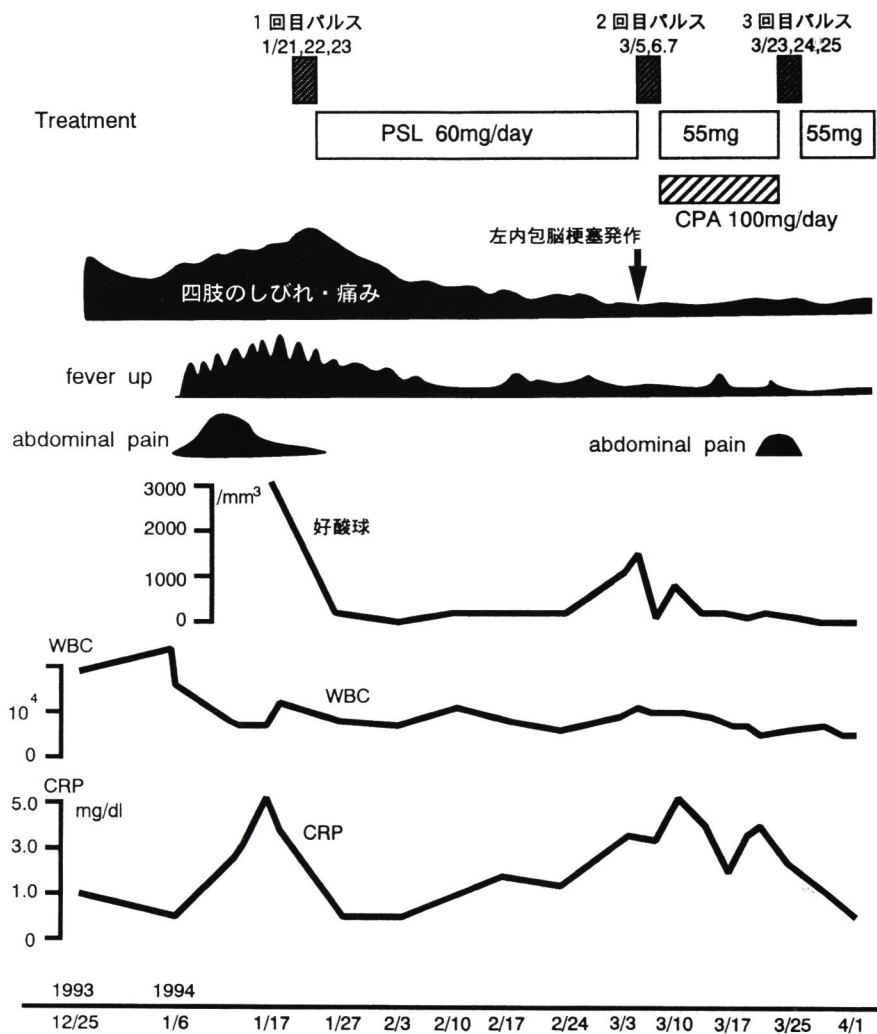


図3 M.H. 症例の入院経過表

められず、CPA 1日100 mg の併用でも症状の改善ははっきりしなかった。

考 察

AGA は気管支喘息の先行、好酸球増加それに続く血管炎症候群の発症が特徴であり、1993年の早川らの報告⁵⁾によれば、AGA における気管支喘息の平均発症年齢は51.5歳、その先行年数は3年以内が多いとされており、本院の6症例もそれにほぼ合致していた。1987年の厚生省脈管障害研究班の臨床診断基準^{1),2)}で参考事項として多発性単神経炎がほぼ必発する事が記載されているが、我々の6症例でも5例で多発性単神経炎を認めた。PA とかウェゲナー肉芽腫症等のその他の血管炎症候群を来す疾患とか、hypereosinophilic syndrome 等を鑑別する必要があるが⁶⁾ 上述の臨床診断基準及び1990年の American college of Rheumatology (ACR) の分類基準⁷⁾より AGA の診断は以前ほど困難ではなくなった。しかし AGA は血管炎症候群を発症した時点で初めて診断される事が多いため、確定診断がつく迄治療を控えていると早期治療が出来ず、時期を失ってしまう。このため疑いの段階で本人及び家族に十分なインフォームド・コンセントを行い早期治療を開始するのも1つの方法であろう。また発症年齢が比較的高齢で、多発性単神経炎を高率に合併する事から、治療が遅延し、長期にわたり、ステロイド剤等による副作用も来し易く、治療を存続す

るか中止するかといったジレンマに陥る場合も多い。血管炎症候群として多臓器症候が出現する症例では1990年のAGAの治療指針案⁸⁾の免疫抑制剤の適応病態つまりステロイド剤に反応しない場合、ステロイドの減量が困難な場合或いはステロイドによる重篤な副作用があり、継続投与が困難な場合に限らずに、可及的早期からPAの治療の場合と同様にCPA等の免疫抑制剤の併用を行うとかメチルPSLのパルス療法が必要であろう。確かにPAに比してAGAは予後がよいのは事実であるが、2番目の症例(MH)の如く、早期診断・早期治療が出来、経過も順調であったにもかかわらず免疫抑制剤の併用を早期に行わなかったためか、脳血管障害を併発し、日常生活が不可能な身障者となるといった危険もあるので、AGAだという事でPAより予後がよいと簡単に考えずに、本人及び家族への病状・予後等に対する十分な説明が診断・治療のいずれの段階でも必要不可欠である。

お わ り に

過去10年間に大阪赤十字病院に入院し1987年の厚生省系統的脈管障害研究班によりAGAの診断基準を満たした男性2例、女性4例の6症例における臨床像と予後をまとめ検討した。その結果、症例によっては多発性単神経炎の増悪とか脳血管障害等の致命的な合併症を来すため、本人及び家族に十分なインフォームド・コンセントを行った後、PAの治療と同様にPSLの大量投与或いはメチルPSLのパルス療法とか早期からの免疫抑制剤の投与が時には必要であり、こうした治療が予後を決定する重要な因子となる場合が多いと推察された。

本論文の要旨は第22回日本臨床免疫学会総会(東京)で発表した。

症例5の経過表作成において御参考にさせていただきました当時の主治医西岡仁郎先生(現西岡医院院長)に深謝致します。

参 考 文 献

- 1) 長沢俊彦, 吉田雅治: アレルギー性肉芽腫性血管炎の臨床診断基準の提唱, 厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班, 1987年度研究報告書, p97, 1987.
- 2) 小泉登美朝他: アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss症候群)の診断基準の提案, 日内会誌, 78: 352, 1989.
- 3) Churg, J. and Strauss, L.: Allergic granulomatosis, allergic angitis and periarteritis nodosa. Am J. Med. 27: 277, 1951.
- 4) 長沢俊彦: アレルギー性肉芽腫性血管炎, アレルギー, 40: 1, 1991.
- 5) 早川啓史, 佐藤篤彦, 八木健他: Churg-Strauss症候群の臨床像と予後に関する検討, 日胸疾会誌, 31: 59, 1993.
- 6) 竹内孝男, 磯沼弘他: 誌上討論, 内科専門医会誌, 8: 81, 1996.
- 7) Masi, A. T., et al.: The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Churg-Strauss Syndrome (allergic granulomatosis and angitis). Arth. & Rheumat. 33: 1094, 1990.
- 8) 橋本博史: アレルギー性肉芽腫性血管炎(AGA)の治療指針に関する小委員会報告, 厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班, 1989年度調査報告書, p25, 1990.

受付 '95.6.11